

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3. Mai 2001 (03.05.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/30376 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 38/22.
A61P 13/12

Kristin [DE/DE]; Ludwig-Brunn-Strasse 8, 30175 Hannover (DE). GREB, Wolfgang [DE/DE]; Am Fronberg 11, 40489 Düsseldorf (DE). MEYER, Markus [DE/DE]; Dorfmarkhof 28, 30625 Hannover (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/10462

(74) Anwälte: MEYERS, Hans-Wilhelm usw.; Postfach 10 22 41, 50462 Köln (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
24. Oktober 2000 (24.10.2000)

(81) Bestimmungsstaaten (national): JP, US.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

(30) Angaben zur Priorität:
199 51 471.2 26. Oktober 1999 (26.10.1999) DE

Veröffentlicht:
— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(71) Anmelder und
(72) Erfinder: FORSSMANN, Wolf-Georg [DE/DE]; Feodor-Lynen-Strasse 31, 30625 Hannover (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FORSSMANN,

WO 01/30376 A2

(54) Title: USE OF URODILATIN FOR TREATING CHRONIC KIDNEY FAILURE WITH RESIDUAL KIDNEY FUNCTIONS

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON URODILATIN ZUR BEHANDLUNG CHRONISCHER NIERENINSUFFIZIENZ MIT NIERENRESTFUNKTIONEN

(57) Abstract: The invention relates to the use of urodilatin for treating chronic kidney failure by stimulating the residual kidney function.

(57) Zusammenfassung: Verwendung des Urodilatin zur Behandlung von chronischer Niereninsuffizienz durch Stimulation der Nierenrestfunktion.



**Verwendung von Urodilatin zur Behandlung chronischer
Niereninsuffizienz mit Nierenrestfunktionen**

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von Urodilatin zur Behandlung chronischer Niereninsuffizienz mit Nierenrestfunktionen.

Urodilatin ist ein Peptid, das Gegenstand des europäischen Patentes EP-A-0 349 545 ist. In der genannten Patentschrift werden auch Indikationen des Urodilatin genannt, bei denen Urodilatin bei Nierenversagen eingesetzt werden soll.

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz durchlaufen bei fortschreitender Erkrankung verschiedene Behandlungsstadien:

- a) Förderung der Nierenrestfunktion,
- b) Hämodialyse bzw. Peritonealdialyse und, wenn möglich, eine
- c) Nierentransplantation.

In Stufe a) ist noch keine Hämodialyse oder Peritonealdialyse notwendig. Es besteht mithin das Bestreben, diese Phase auch bei negativer Prognose möglichst lange zu erhalten, um einen niereninsuffizienten Patienten möglichst lange vor der Dialyse zu verschonen. Überraschenderweise kann Urodilatin zur Verlängerung der Phase a) eingesetzt werden. Urodilatin besitzt als körpereigenes Produkt ein Wirkungsprofil synergistischer Effekt von besonderer Bedeutung: Diurese und Natriurese führen in der Niere über die Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) sowie Hemmung der Natrium-Rückresorption zur Flüssigkeitsausschwemmung und somit zur Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen. Durch die gleichzeitige intrarenale Gefäßerweiterung wirkt Urodilatin nierschützend, wie sich jetzt herausstellt.

Mithin ist Gegenstand der vorliegenden Erfindung die Verwendung des Urodilatin zur Behandlung chronischer Niereninsuffizienz mit Nierenrestfunktion.

Erfindungsgemäß kann die Verbesserung der Nierenrestfunktion bei chronisch niereninsuffizienten Patienten vor der Dialysepflicht und/oder zur Verlängerung der dialysefreien Intervalle bei chronisch niereninsuffizienten Patienten verwendet werden. Besonders die letzte Alternative ist für die betroffenen Patienten ebenfalls von großer Bedeutung, da damit die Häufigkeit der Dialyse reduziert werden kann.

In der EP-A-0 349 545 sind verschiedene klinische Indikationen angesprochen worden, bei denen Urodilatin als intravenöse Infusion eingesetzt wird. Hierzu gehört neben anderen die akute Niereninsuffizienz.

Die Menge des erfindungsgemäß zu verwendenden Urodilatin beträgt 5 ng/kg Körpergewicht bis 10 µg/kg Körpergewicht. Dem Fachmann ist es bekannt, dass diese Bereiche als Anhaltspunkte dienen zur Feststellung einer optimalen Dosierung. Es ist völlig klar, dass die geringst mögliche Menge, die zu verabreichen ist, diejenige ist, die gerade über den Schwellenwert einer feststellbaren Wirkung liegt, wohingegen die obere Grenze begrenzt ist durch auftretende toxische Erscheinungen. Typischerweise liegen die Dosierungen in dem angegebenen Bereich.

Insbesondere die Applikationen von Urodilatin als eine intravenöse Infusion in einer Dosierung von z.B. 20 mg/kg Körpergewicht/min, insbesondere über eine Zeit von 6 bis 24 Stunden bei Patienten mit einer chronischen, präterminalen, noch nicht Dialyse-pflichtigen Niereninsuffizienz führt zu einer erhöhten Ausscheidung von Flüssigkeit und harnpflichtigen Substanzen.

Darüber hinaus führt Urodilatin auch als intravenöse Infusion zwischen den Dialyse-Intervallen zu einer Stimulation der Nierenrestfunktion und somit zu einer erhöhten Ausscheidung von Flüssigkeit und harnpflichtigen Substanzen. Urodilatin eignet sich somit in besonderem Masse im Vorstadium der Dialyse zur Verbesserung der Nierenrestfunktion und führt zu einer Herauszögerung der Dialysepflicht. Außerdem eignet sich Urodilatin als Medikament zum Einsatz zwischen

den Dialysen zur Verlängerung der dialysefreien Intervalle.

Die erfindungsgemäße Verwendung des Urodilatin zur Verbesserung der Ausscheidung der Flüssigkeit und harnpflichtigen Substanzen in die Bauchhöhle bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz erfolgt durch Gabe des Urodilatin zum Peritonealdialysat von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz.

Die Therapie der chronischen, terminalen Niereninsuffizienz besteht in der Hämodialyse und in der Peritonealdialyse. Bei der Peritonealdialyse wird die Ausscheidung von Flüssigkeit und harnpflichtigen Substanzen über das in die Bauchhöhle applizierte Peritonealdialysat, das aus Zuckern und Elektrolyten besteht, gesteuert.

Überraschenderweise bewirkt die erfindungsgemäße Gabe von Urodilatin praktisch als Additiv zur Peritonealdialysat eine verstärkte Ausscheidung von Flüssigkeit und harnpflichtigen Substanzen in die Bauchhöhle. Somit kann Urodilatin auch als Medikament bei chronisch, terminalen niereninsuffizienten Patienten eingesetzt werden.

Patentansprüche

1. Verwendung des Urodilatin zur Behandlung von chronischer Niereninsuffizienz durch Stimulation der Nierenrestfunktion.
2. Verwendung von Urodilatin nach Anspruch 1, zur Verbesserung von Nierenrestfunktionen bei chronisch niereninsuffizienten Patienten vor der Dialysepflicht und/oder zur Verlängerung der dialysefreien Intervalle bei chronisch niereninsuffizienten Patienten.
3. Verwendung von Urodilatin nach Anspruch 1 zur Verbesserung der Ausscheidung von Flüssigkeit und harnpflichtigen Substanzen in die Bauchhöhle bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz indem Urodilatin zum Peritonealdialysat dieser Patienten zugefügt wird.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3. Mai 2001 (03.05.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/30376 A3

(51) Internationale Patentklassifikation²: **A61K 38/22.** 11, 40489 Düsseldorf (DE). **MEYER, Markus** [DE/DE];
A61P 13/12 Dorfmarkhof 28, 30625 Hannover (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP00/10462** (74) Anwälte: **MEYERS, Hans-Wilhelm** usw.; Postfach 10 22
41, 50462 Köln (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
24. Oktober 2000 (24.10.2000)

(81) Bestimmungsstaaten (national): JP, US.

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

(30) Angaben zur Priorität:
199 51 471.2 26. Oktober 1999 (26.10.1999) DE

Veröffentlicht:
mit internationalem Recherchenbericht

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: **FORSSMANN, Wolf-Georg** [DE/DE];
Feodor-Lynen-Strasse 31, 30625 Hannover (DE).

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 6. Dezember 2001

(72) Erfinder: und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **FORSSMANN, Kristin** [DE/DE]; Ludwig-Brunn-Strasse 8, 30175 Hannover (DE). **GREB, Wolfgang** [DE/DE]; Am Fronberg

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

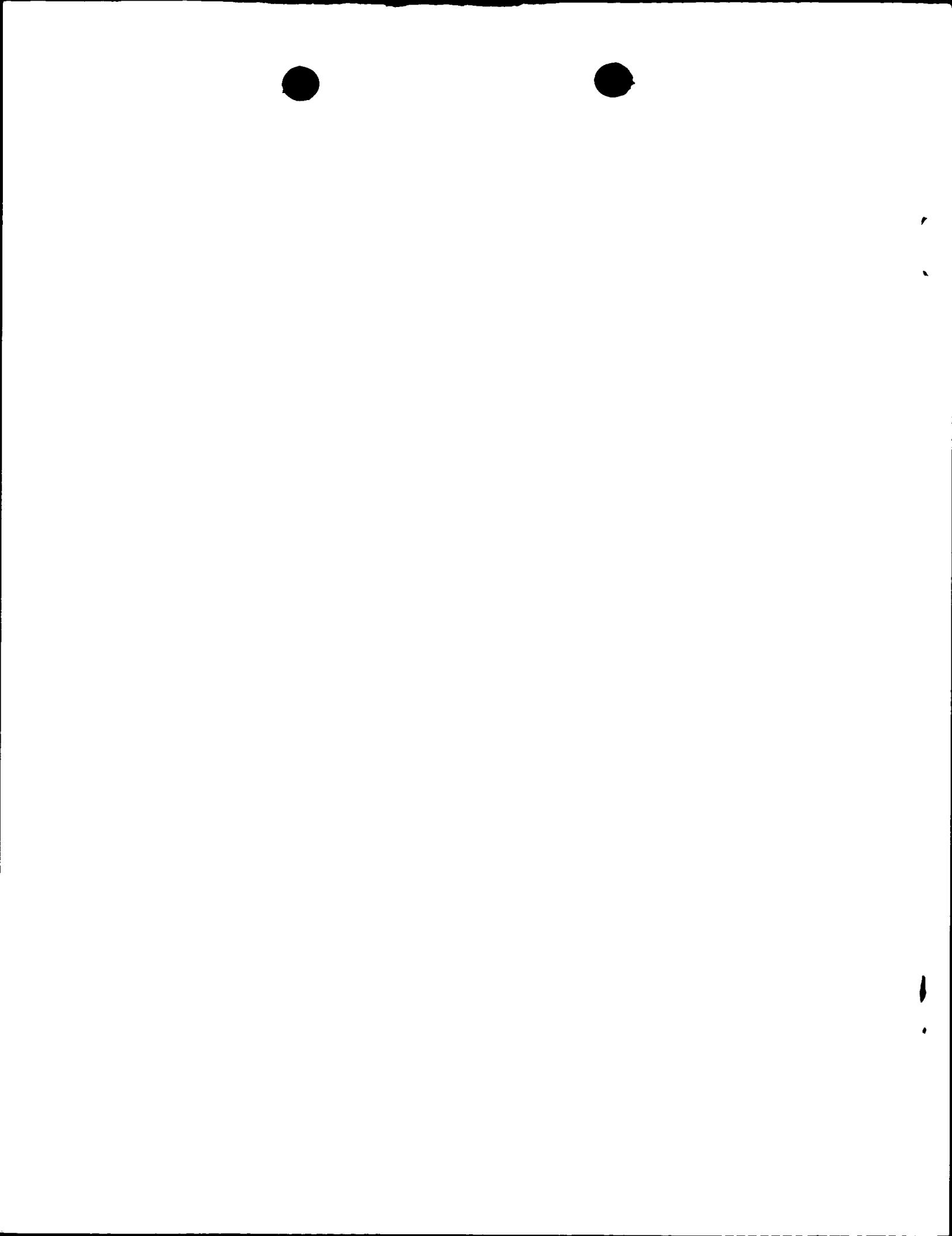
WO 01/30376 A3

(54) **Title:** USE OF URODILATIN FOR TREATING CHRONIC KIDNEY FAILURE WITH RESIDUAL KIDNEY FUNCTIONS

(54) **Bezeichnung:** VERWENDUNG VON URODILATIN ZUR BEHANDLUNG CHRONISCHER NIERENINSUFFIZIENZ
MIT NIERENRESTFUNKTIONEN

(57) **Abstract:** The invention relates to the use of urodilatin for treating chronic kidney failure by stimulating the residual kidney function.

(57) **Zusammenfassung:** Verwendung des Urodilatin zur Behandlung von chronischer Niereninsuffizienz durch Stimulation der Nierenrestfunktion.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/10462

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K38/22 A61P13/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

BIOSIS, EPO-Internal, MEDLINE, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 88 06596 A (BISSENDORF PEPTIDE GMBH) 7 September 1988 (1988-09-07) page 24 -page 32 ----	1-3
Y	SEEMAN T ET AL: "Urinary excretion of urodilatin in healthy children and children with renal disease." PEDIATRIC NEPHROLOGY, vol. 12, no. 1, January 1998 (1998-01), pages 55-59, XP000993239 ISSN: 0931-041X the whole document ----	1-3 -/-

 Further documents are listed in the continuation of box C Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

- *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

- *Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 May 2001

Date of mailing of the international search report

11/05/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Moreau, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/10462

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>MEYER M. ET AL.: "URODILATIN, A NATRIURETIC PEPTIDE WITH CLINICAL IMPLICATIONS" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICAL RESEARCH, vol. 3, February 1998 (1998-02), pages 103-110, XP000993049 the whole document</p> <p>---</p>	1-3
A	<p>US 5 691 310 A (VESELY D.L.) 25 November 1997 (1997-11-25) the whole document</p> <p>-----</p>	1-3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Term Application No

PCT/EP 00/10462

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 8806596 A	07-09-1988	DE 3706731 A DE 3717329 A AT 85345 T AU 614738 B AU 1348188 A DE 3878231 A DE 3878231 D DE 3878231 T DK 610888 A EP 0349545 A JP 2502636 T JP 2819467 B US 5449751 A US 5665861 A	15-09-1988 15-12-1988 15-02-1993 12-09-1991 26-09-1988 18-03-1993 18-03-1993 27-05-1993 02-11-1988 10-01-1990 23-08-1990 30-10-1998 12-09-1995 09-09-1997
US 5691310 A	25-11-1997	NONE	



INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

ernanntes Aktenzeichen

PCT/EP 00/10462

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K38/22 A61P13/12

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestpräststoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestpräststoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

BIOSIS, EPO-Internal, MEDLINE, EMBASE, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 88 06596 A (BISSENDORF PEPTIDE GMBH) 7. September 1988 (1988-09-07) Seite 24 -Seite 32 ---	1-3
Y	SEEMAN T ET AL: "Urinary excretion of urodilatin in healthy children and children with renal disease." PEDIATRIC NEPHROLOGY, Bd. 12, Nr. 1, Januar 1998 (1998-01), Seiten 55-59, XP000993239 ISSN: 0931-041X das ganze Dokument ---	1-3 -/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmelde datum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prinzipanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung,

eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmelde datum, aber nach dem beanspruchten Prinzipalsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmelde datum oder dem Prinzipalsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

2. Mai 2001

11/05/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Moreau, J

INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/10462

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Seite	Betr Anspruch Nr
A	MEYER M. ET AL.: "URODILATIN, A NATRIURETIC PEPTIDE WITH CLINICAL IMPLICATIONS" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICAL RESEARCH, Bd. 3, Februar 1998 (1998-02), Seiten 103-110, XP000993049 das ganze Dokument -----	1-3
A	US 5 691 310 A (VESELY D.L.) 25. November 1997 (1997-11-25) das ganze Dokument -----	1-3

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veroffentl. **ungen**, die zur **Patentfamilie** gehören

Verma **Patentzeichen**

PCT/EP 00/10462

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 8806596 A	07-09-1988	DE 3706731 A DE 3717329 A AT 85345 T AU 614738 B AU 1348188 A DE 3878231 A DE 3878231 D DE 3878231 T DK 610888 A EP 0349545 A JP 2502636 T JP 2819467 B US 5449751 A US 5665861 A	15-09-1988 15-12-1988 15-02-1993 12-09-1991 26-09-1988 18-03-1993 18-03-1993 27-05-1993 02-11-1988 10-01-1990 23-08-1990 30-10-1998 12-09-1995 09-09-1997
US 5691310 A	25-11-1997	KEINE	



1